



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : A61K 31/415		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/16773
			(43) Date de publication internationale: 30 mars 2000 (30.03.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/02128 (22) Date de dépôt international: 8 septembre 1999 (08.09.99) (30) Données relatives à la priorité: 98/11747 21 septembre 1998 (21.09.98) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): CAZAUBON, Catherine [FR/FR]; 76, rue Jean-François Champollion, F-34090 Montpellier (FR). HERBERT, Jean-Marc [FR/FR]; 10, rue de l'Amandier, F-31170 Tournefeuille (FR). NISATO, Dino [IT/FR]; 2, rue Terre Rouge, F-34680 Saint Georges d'Orques (FR). (74) Mandataire: THOURET-LEMAITRE, Elisabeth; Sanofi-Synthelabo, Service Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).		(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.</i>	

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING AN ANGIOTENSIN II AT₁ RECEPTOR ANTAGONIST AND AN ANTIPLATELET AGENT

(54) Titre: COMPOSITION PHARMACEUTIQUE CONTENANT UN ANTAGONISTE DES RECEPTEURS AT₁ DE L'ANGIOTENSINE II ET UN ANTIAGREGANT PLAQUETTAIRE

(57) Abstract

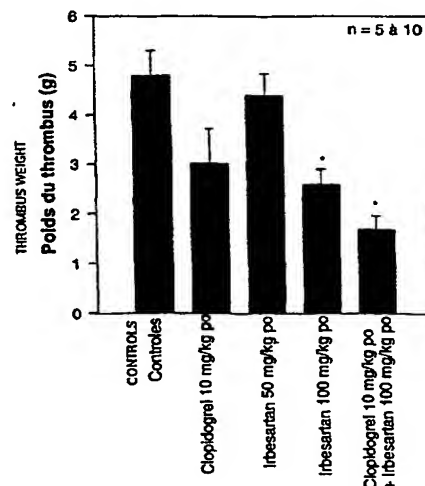
The invention concerns a novel combination of active principles and pharmaceutical compositions containing same. The active principles of the combination are: an antagonist of AT₁ angiotensin II receptors and an antiplatelet agent.

(57) Abrégé

la présente invention a pour objet une nouvelle association de principes actifs et les compositions pharmaceutiques en contenant. Les principes actifs de l'association sont d'une part un antagoniste des récepteurs de l'AT₁ de l'angiotensine II et d'autre part un antiagrégant plaquettaire.

ANTITHROMBOTIC EFFECT OF CLOPIDOGREL AND IRBESARTAN
AND THEIR COMBINATION IN A VEINOSUS THROMBOSIS
IN THE SHR RAT

**Effet antithrombotique du clopidogrel,
de l'irbesartan et de leur association
dans un modèle de thrombose veineuse
chez le rat SHR**



* p<0.05 test U de Mann et Withney avec correction de Bonferroni

* MANN AND WITHNEY p<0.05 U TEST WITH BONFERRONI CORRECTION

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Bésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

Composition pharmaceutique contenant un antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II et un antiagrégant plaquettaire.

La présente invention a pour objet une nouvelle association de principes actifs et les compositions pharmaceutiques en contenant. Les principes actifs de l'association sont
5 d'une part un antagoniste des récepteurs de l'AT₁ de l'angiotensine II et d'autre part un antiagrégant plaquettaire.

Les principes actifs constituant l'association sont présents à l'état libre ou sous forme d'un de leurs sels ou solvats pharmaceutiquement acceptables.

L'association est utilisée chez les patients pour une thérapie qui consiste à abaisser la
10 pression artérielle et à inhiber l'agrégation plaquettaire ainsi que pour prévenir les troubles liés à l'agrégation plaquettaire et à l'hypertension artérielle.

La présente invention concerne également des compositions pharmaceutiques contenant une quantité thérapeutiquement efficace d'un antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II en association avec une quantité thérapeutiquement efficace
15 d'un antiagrégant plaquettaire, avec au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

Selon un mode de réalisation, la présente composition est une composition unitaire adaptée pour l'administration orale, et comprenant une quantité thérapeutiquement efficace d'un antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II en association avec
20 une quantité thérapeutiquement efficace d'un antiagrégant plaquettaire avec au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

Ainsi, un composé qui antagonise les récepteurs de l'angiotensine II est utilisé en association avec un antiagrégant plaquettaire pour la mise en oeuvre de la présente invention.

25 Les accidents vasculaires constituent les causes les plus fréquentes de mortalité et de morbidité cardiovasculaire. Le risque de la récurrence d'attaque ou attaque ischémique transitoire (TIA) chez les patients qui ont un antécédent de maladie cérébrovasculaire se situe à 5% la première année et est de 20 à 25% à 5 ans. Le risque d'événement cardiovasculaire majeur y compris une attaque, un infarctus du
30 myocarde (MI), et de mort cardiovasculaire est de 30 à 40% à 5 ans. Les niveaux normaux de pression artérielle systolique et diastolique sont directement et continuellement associés à ce risque.

Il a été démontré qu'une pression artérielle diastolique plus faible (DBP), indépendamment de l'existence d'une hypertension, est associée à un risque inférieur
35 d'accident vasculaire et à une moindre progression de la maladie coronarienne. Néanmoins, un tiers des attaques se produit à une tension diastolique de plus de

95 mmHg mais aucun seuil n'a été observé au-dessous duquel un plus faible niveau de pression artérielle n'était plus associé à un risque inférieur d'attaque (United Kingdom Transient Ischemic Attack, UKTIA, Journal of Neurology 1991, 54, 1044-1054).

- 5 Il est donc envisagé qu'une réduction de pression artérielle au-dessous des limites considérées comme normales pourrait s'avérer bénéfique pour la prévention secondaire des accidents vasculaires.

Les résultats d'une étude clinique nommée HOT (Hypertension Optimal Treatment Scrip 1998, 15 juin) qui utilisait l'aspirine comme antiagrégant plaquettaire ont montré
10 l'intérêt de l'abaissement de la pression artérielle dans la prévention primaire du risque cardiovasculaire. Les résultats des études en prévention primaire se sont révélés positifs mais aussi contradictoires. En effet, le bénéfice de l'utilisation de l'aspirine suggéré par les résultats de l'étude américaine n'a pas été confirmé par l'étude réalisée en Grande Bretagne. L'administration de l'aspirine est associée à une
15 réduction statistiquement significative des événements cardiovasculaires majeurs, et réduit les infarctus du myocarde de 36% par comparaison au placebo.

L'incidence d'hémorragies fatales dues au traitement avec l'aspirine s'est révélée similaire chez les patients traités à l'aspirine ou avec un placebo. En revanche, les hémorragies non fatales ont été significativement plus nombreuses chez les patients
20 traités à l'aspirine que chez ceux ayant reçu un placebo. Les patients ayant un diabète *mellitus* ont également montré une réduction significative des événements cardiovasculaires majeurs après administration d'aspirine en comparaison avec les autres groupes de patients.

Il a donc été constaté que l'utilisation de l'aspirine peut être associée à de sévères
25 hémorragies. Il en a été conclu que le rapport-bénéfice/risque devait être considéré individuellement pour chaque patient avant d'associer l'aspirine à un traitement antihypertenseur.

Il a été maintenant trouvé selon la présente invention, qu'en associant un antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II à un dérivé de thiénopyridine de formule (I), on
30 observe un effet synergique et une potentialisation du pouvoir antithrombotique des deux composants, plus particulièrement une activité additive et/ou synergique des deux principes actifs.

Il a été également trouvé que l'association d'un dérivé de thiénopyridine de formule (I) et d'un antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II est pourvue d'une activité
35 additive et/ou synergique des deux principes actifs dans divers modèles de thrombose chez l'animal.

Selon la présente invention, par antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II, on entend des composés non peptidiques qui présentent une forte affinité pour les récepteurs de l'angiotensine II du sous-type AT₁ : (M.I. Steinberg *et al.*, Cardiovascular Drug Reviews, 1993, 11(3), 312-358). Il s'agit généralement d'hétérocycles azotés substitués par un groupe biphénylméthyle portant lui-même un groupe acide. Parmi les hétérocycles azotés on peut citer en particulier les imidazoles ainsi que d'autres cycles à 5 chaînons tels que des pyrroles, pyrazoles, isoxazoles, isothiazoles et triazoles. De tels composés sont décrits dans les brevets ou demandes de brevet suivants : EP 28 834 B, EP 253 310 B, EP 324 377 B, EP 392 317 B, EP 403 159 A, EP 475 206 A, EP 503 785 A, EP 514 198 A, EP 573 271 A, EP 646 584 A, US 4, 207, 324, US 4, 340, 598, US 4, 576 958, US 4, 582, 847, WO 91/14679, WO 91/17148, WO 92/20662, WO 93/00341, WO 94/08989, WO 94/08990, WO 96/00228, WO 96/40255, WO 96/40256, WO 96/40257, WO 96/40258.

D'autres composés inhibiteurs de l'angiotensine II sont décrits dans des brevets ou demandes de brevet relatifs à des dérivés formés sur des hétérocycles condensés notamment des benzimidazoles et des imidazopyridines : EP 245 637 B, EP 399 731 B, EP 400 974 A, EP 392 317 B, EP 260 613 A, EP 412 848 B, EP 420 237 B, EP 426 021 A, EP 459 136 B, EP 502 314 B, EP 503 162 B, EP 504 888, EP 546 358 B, EP 552 765 B, EP 595 151 A, EP 598 702 B, US 4, 880, 804, WO 93/190067, WO 94/01436, WO 94/204498, DE 4 031 635.

Par ailleurs, d'autres composés inhibiteurs de l'angiotensine II sont formés à partir d'hétérocycles azotés à 6 chaînons éventuellement condensés. De tels composés sont décrits en particulier dans les brevets ou demandes de brevet suivants : EP 412 848 B, EP 434 249 A, EP 443 983 B, EP 475 206 A, EP 487 252 A, EP 487 745 A, EP 500 409 B, EP 503 838 A, EP 514 198 A, EP 566 060 B, EP 569 013 B, EP 628 045 A, GB 2 234 748 A, US 5, 187, 168, US 5, 385, 894, WO 91/07404, WO 93/3018, WO 93/20816, WO 94/03449, WO 94/07492, WO 94/11369, WO 94/11379, WO 95/02596. Enfin d'autres types de structure ont été décrits pour des composés antagonistes de l'angiotensine II, par exemple dans les brevets ou demandes de brevet suivants : EP 425 921 B, EP 488 532 A, EP 540 209 A, EP 586 513 A, EP 604 259 A, US 5, 149, 699, US 5, 332, 744, WO 94/00450, WO 94/17067.

De façon particulière et non limitative, on peut citer les composés suivants parmi les antagonistes de l'angiotensine II convenant pour les associations selon l'invention et dans les compositions pharmaceutiques selon l'invention ; ces composés sont connus par leur dénomination commune internationale ou par leur nom de code, la structure chimique associée à chaque code étant indiquée ci-après :

irbesartan, losartan, pomisartan, saprisartan, valsartan, telmisartan, candésartan, éprosartan, embusartan,

CL-329 167 : 2-butyl-6-(1-méthoxy-1-méthyléthyl)-3-[[2'-(1*H*-tétrazol-5-yl)[1,1'-biphényl]-4-yl]méthyl]-4(3*H*)-quinazolinone,

- 5 CS-866 : ester 5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl-méthylrique de l'acide 4-(1-hydroxy-1-méthyléthyl)-2-propyl-1-[2'-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl] imidazole-5-carboxylique,

GA-0050 = GA-0056 : 2-(6-((2-éthyl-5,7-diméthyl-3*H*-imidazo(4,5-*b*)pyridin-3-yl)méthyl)quinolin-2-yl)benzoate de sodium,

- 10 KT3-671 : 2-propyl-8-oxo-1-[[2'-(1*H*-tétrazol-5-yl)[1,1'-biphényl]-4-yl]méthyl]-4,5,6,7-tétrahydrocycloheptimidazole,

L-159-282 ou MK-996 : N-[[4'-[(2-éthyl-5,7-diméthyl-3*H*-imidazol[4,5-*b*]pyridin-3-yl)méthyl][1,1'-biphényl]-2-yl]sulfonyl]-benzamide,

- 15 milfasartan ou tiénartan ou LR-B-081 : méthyl 2-((4-butyl-2-méthyl-6-oxo-((2'-(1*H*-tétrazol-5-yl)-(1,1'-biphényl)-4-yl)méthyl)-1-(6*H*)-pyrimidinyl)méthyl)-3-thiophène-carboxylate,

ME-3221 : 3-méthoxy-2,6-diméthyl-4-[[2'-(1*H*-tétrazol-5-yl)[1'-biphényl]-4-yl] méthoxy]-pyridine,

- 20 SC-52458 ou forasartan : 5-[(3,5-dibutyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-2-[2-(1*H*-tétrazol-5-yl)phényl] -pyridine,

SL-910-102 : 6-butyl-(2-phényléthyl)-5-((2'-(1*H*-tétrazol-5-yl)(1,1'-biphényl)-4-yl)méthyl-4(1*H*) pyrimidinone,

TAK-536 : acide 2-éthoxy-1-((2'-(5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphényl-4-yl)méthyl)1*H*-benzimidazole-7-carboxylique,

- 25 ripisartan ou UP-269-6 : 5-méthyl-7-propyl-8-((2'-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl)méthyl)-1,2,4 -triazolo(1,5-*c*)pyrimidin-2(3*H*)-one,

KRH-594 = WK-1492 : sel dipotassique de l'acide 2-(5-éthyl-3-(2-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl)méthyl-1,3,4-thiadiazoline-2-ylidène)aminocarbonyl-1-cyclopentène carboxylique,

- 30 YM-358 : 2,7-diéthyl-5-[[2'-(1*H*-tétrazol-5-yl)[1,1'-biphényl]-4-yl]méthyl]-5*H*-pyrazolo [1,5-*b*] [1,2,4]-triazole,

606-A : di sel de sodium de l'acide 5-acétyl-2-propyl-3-[2'-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]-4,5,6,7-tétrahydro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-4-carboxylique,

- 35 l'irbesartan étant particulièrement préféré, soit tel quel, soit sous forme polymorphe, soit sous forme d'un de ses sels ou solvats.

Plusieurs composés antagonistes des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II sont maintenant commercialisés pour leur action cardiovasculaire, notamment dans l'hypertension (Arie J. Man in't Veld, J. Hypertension, 1997, 15 (suppl. 7), S27-S33).

Selon la présente invention, on entend par anti-agrégant plaquettaire, un antagoniste de la glycoprotéine IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) du récepteur au fibrinogène ou un dérivé de thiénoypyridine.

L'activation de l'agrégation plaquettaire est associée à des états pathologiques tels que les troubles du système cardiovasculaire et cérébrovasculaire comme dans les troubles thromboemboliques associés à l'athérosclérose et au diabète tels l'angine instable, l'attaque cérébrale, la resténose après angioplastie, l'endartérectomie ou pose de stents, à la rethrombose après thrombolyse, à l'infarctus, à la démence d'origine ischémique, aux maladies artérielles périphériques, à l'hémodialyse, aux fibrillations auriculaires ou encore lors de l'utilisation de prothèses vasculaires, de pontages aorto-coronariens.

La contribution des plaquettes à ces processus pathologiques est due à leur capacité de former des agrégats ou caillots plaquettaires, en particulier sur les parois artérielles lésées suite à une rupture de la plaque athéromateuse.

Les plaquettes sont connues pour jouer un rôle essentiel dans le maintien de l'hémostase et dans les pathogénèses de la thrombose artérielle. Il a été démontré que l'activation des plaquettes augmente pendant la thrombolyse coronarienne pouvant affecter la reperfusion et entraîner la réocclusion de l'artère.

Les plaquettes sont activées par un grand nombre d'agonistes ce qui a pour conséquence la modification de leur forme, ainsi que la modification de la sécrétion du contenu granulaire et l'agrégation. L'agrégation des plaquettes contribue ensuite à la formation des caillots.

Récemment, un mode d'action commun à tous les agonistes connus a été mis en évidence. Il s'agit de l'activation du complexe membranaire des glycoprotéines GP IIb/IIIa qui fixe alors le fibrinogène circulant réalisant ainsi le pontage entre plusieurs plaquettes et donc l'agrégation plaquettaire. De récentes revues ont montré l'intérêt de produits antagonistes de la GP IIb/IIIa, par exemple Drugs of the Future, 1994, 19 (2), 135-159 ; ou 19 (5), 461-476 ou encore 19 (8), 757-764.

La GP IIb/IIIa de plaquettes non stimulées ne se lie pas aux protéines solubles. En revanche, la GP IIb/IIIa de plaquettes activées est connue pour se lier à des protéines adhésives telles que le fibrinogène, le facteur de von Willebrand, la fibronectine, ou la vitronectine. La liaison du fibrinogène et de facteur de von Willebrand à la GP IIb/IIIa entraîne une agrégation plaquettaire. La liaison du fibrinogène est médiée en partie

par la séquence de reconnaissance Arg-Gly-Asp (RGD) communes aux protéines adhésives qui se fixent à la GP IIb/IIIa (Thromb. Res. 1993, 72, 231-245).

Ainsi, selon un mode de réalisation de l'invention, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire est réalisée à l'aide de composés qui sont des antagonistes de la glycoprotéine IIb/IIIa du récepteur du fibrinogène.

Des exemples d'antagonistes de la glycoprotéine IIb/IIIa sont décrits dans les brevets américains suivants : tirofiban US 5, 206, 373 ; orbofiban US 5, 484, 946 et YM-35337 dans US 5, 585, 089 ; ainsi que dans les demandes de brevets européens ou internationales suivantes : abciximab dans WO 98/11538 ; integrelin dans WO 90/00178 ; MK-383 dans EP 478 363 ; FK-633 dans EP 513 675 ; TP-92-01 dans WO 91/15515 ; sibrafiban dans EP 656 348 ; lefradafiban (BIBU-104) et fradafiban (BIBU 52) dans EP 483 667 ; xemilofiban dans WO 93/07867 ; SB-214857 dans WO 95/18619 ; ZD-24-86 dans WO 96/38416 ; TAK-029 dans EP 529 858 ; dans EP 483 667 ; EF-5077 dans WO 94/21599 ; T-250 dans WO 96/16947 ; SR 121787 et SR 121566 dans EP 719 775.

Les SR 121787 et SR 121566 décrits dans EP 719 775 respectivement

- le *N*-(1-éthoxycarbonylméthyl-pipéridin-4-yl)-*N*-{4-[4-((*N*-éthoxycarbonylimino)(amino)méthyl)phényl]thiazol-2-yl}-3-aminopropionate d'éthyle, et

- l'acide *N*-(1-carboxyméthyl-pipéridin-4-yl)-*N*-{4-[4-((amino)(imino)méthyl)phényl]-thiazol-2-yl}-3-aminopropionique et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, constituent des antagonistes GP IIb/IIIa préférés.

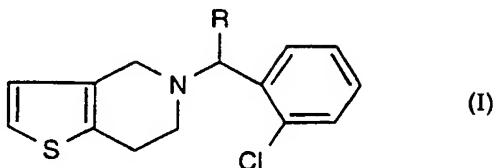
Par ailleurs, au cours de cette dernière décennie, un grand intérêt a été accordé à l'étude du rôle joué par les plaquettes dans le développement des maladies associées à l'athérosclérose (infarctus du myocarde, angor, attaque cérébrale, maladies artérielles périphériques....). Le rôle bien établi des plaquettes dans la thrombose artérielle a permis le développement de nombreux médicaments qui inhibent les fonctions des plaquettes et la découverte du rôle essentiel de l'ADP dans le processus thrombotique a conduit au développement de la ticlopidine, un puissant agent antithrombotique. Ce dérivé de thiéno [3,2-*c*]pyridine est décrit dans le brevet FR 73 03503. La ticlopidine inhibe sélectivement l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP ainsi que celle d'autres agonistes, médiée par l'ADP. (Féliste *et al.*, Thromb. Res., 1987, 48, 403-415).

Dans des études cliniques multicentriques en double-aveugle, la ticlopidine s'est révélée être significativement plus efficace que l'aspirine ou qu'un placebo dans la prévention de l'attaque cérébrale chez des patients présentant un haut risque d'accidents vasculaires (Gent *et al.*, Lancet, 1989, 8649, 1215-1220 ; Hass *et al.*, N.

Engl. J. Med., 1989, 321, 501-507). Elle s'est également avérée significativement plus efficace que le placebo chez des patients présentant un fort risque d'accidents vasculaires centraux et périphériques (Janzon *et al.*, Scand. J. Int. Med., 1990, 227, 301-308).

- 5 Un autre dérivé de thiénoypyridine, le clopidogrel décrit dans EP 99 802 B et dans EP 281 459 B s'est également révélé être un puissant antithrombotique, agissant selon un mécanisme d'action identique à celui de la ticlopidine (Savi *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1994, 269, 772-777 ; Herbert *et al.*, Cardiovasc. Drug Rev., 1993, 11, 180-198).
- 10 Son utilisation s'est révélée bénéfique *vis à vis* d'états pathologiques tels que les troubles du système cardiovasculaire et cérébrovasculaire comme les troubles thromboemboliques associés à l'athérosclérose ou au diabète tels l'angine instable, l'attaque cérébrale, la resténose après angioplastie, l'endartérectomie ou pose de prothèses endovasculaires métalliques, à la rethrombose après thrombolyse, à
- 15 l'infarctus, à la démence d'origine ischémique, aux maladies artérielles périphériques, à l'hémodialyse, aux fibrillations auriculaires ou encore lors de l'utilisation de prothèses vasculaires, de pontages aorto-coronariens ou *vis à vis* de l'angor stable ou instable. Ainsi selon un autre mode de réalisation de l'invention, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire est réalisée à l'aide d'un inhibiteur de l'ADP choisi parmi la ticlopidine ou le
- 20 clopidogrel.
- Il est connu que les dérivés de thiénoypyridine de formule (I) ci-après sont des antiagrégants plaquettaires puissants, agissant par un mécanisme d'action qui les distinguent d'autres antiagrégants plaquettaires.
- Ces composés, notamment la 5-(2-chlorobenzyl)-4,5,6,7-tétrahydrothiéno[3,2-c]
- 25 pyridine de formule (I), R = hydrogène, ou ticlopidine, utilisé sous forme de chlorhydrate, et le (+)-(S)- α -(2-chlorophényl)-4,5,6,7-tétrahydrothiéno[3,2-c]pyridinyl-5 acétate de méthyle de formule (I), R = méthoxycarbonyl, ou clopidogrel, utilisé sous forme d'hydrogénosulfate, sont des agents antithrombotiques remarquables (Gent *et al.*, Lancet, 1989, 8649, 1215-1220 - J-M. Herbert *et al.*, Cardiovasc. Drug Rev., 1993,
- 30 11, 180-188).
- Selon un mode de réalisation préféré, la présente invention a pour objet une composition pharmaceutique contenant
- (a) un antagoniste des récepteurs de l'AT₁ de l'angiotensine II, de préférence l'irbésartan et ;

(b) un dérivé de thiénoypyridine de formule



dans laquelle R est l'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alcoxycarbonyle, ou un de ses
5 sels pharmaceutiquement acceptables de préférence la ticlopidine ou le clopidogrel.
Les sels préférés de la ticlopidine et du clopidogrel sont respectivement le chlorhydrate
et l'hydrogénosulfate.

L'effet antithrombotique de l'association de l'irbésartan et du clopidogrel a été confirmé
par des études pharmacologiques réalisées chez l'animal, en particulier chez le rat en
10 faisant appel à différents modèles. Des exemples d'études réalisées sont décrites ci-
après : un modèle de thrombose veineuse et un modèle de mesure de la fonction
endothéliale : le modèle de l'hypertension au L-NAME (ester méthylique de la
L-nitroarginine)

Les EXEMPLES ci-après illustrent l'invention.

15

EXEMPLE 1

Etude de l'effet antithrombotique de l'association de l'irbésartan et du clopidogrel dans
un modèle de thrombose veineuse chez le rat : Prévention de la mortalité.

Le rat SHR-SP est une souche d'animaux génétiquement hypertendus qui, de plus,
20 sont victimes d'accidents vasculaires cérébraux. Des signes neurologiques et une
pathologie rénale et/ou vasculaire apparaissent et entraînent la mortalité vers la 15^{ème}
semaine d'âge .

Une étude a été réalisée sur 4 souches de rats mâles provenant de l'élevage IFFA-
CREDO : SHR, SHR-Stroke Prone (SHRSP), WKY servant de contrôles et Sprague-
25 Dawley.

Les rats sont randomisés par groupe de 10 avec des traitements par voie orale aux
doses suivantes : eau à 5 ml/kg , irbésartan à 100 mg/kg, hydrogénosulfate de
clopidogrel à 10 mg/kg et association irbésartan + clopidogrel à 100 + 10 mg/kg.

Après anesthésie (pentobarbital par voie intrapéritonéale à 35 mg/kg), un cathéter est
30 mis en place dans la carotide droite en vue de mesurer la pression artérielle par
l'intermédiaire d'un capteur de pression relié à une chaîne de mesure Gould
WindoGraf 900. La fréquence cardiaque est lue sur le tracé de pression artérielle.
Deux heures après traitement, une laparotomie médiane est effectuée, la veine cave

inférieure est dégagée et une thrombose est induite en deux heures par la stase résultant de la ligature de la veine juste au-dessous du carrefour rénal. Une mesure du temps de saignement est alors réalisée sur ces rats maintenus anesthésiés, après transection de l'extrémité de la queue (section à 3 mm de l'extrémité). Cette mesure est limitée à une heure. Juste avant le prélèvement du thrombus (4 heures après traitement) des échantillons de sang sont prélevés au niveau du cathéter carotidien sur EDTA (0,5 M) pour le dosage de l'angiotensine II ou sur citrate (3,8%) pour la numération des plaquettes et des leucocytes, ainsi que pour la détermination de l'activité antiagrégante (*vis à vis* de l'ADP) et activité anticoagulante (APTT).

La Figure 1, en annexe, montre que l'irbésartan présente une activité antithrombotique dans un modèle de thrombose chez le rat spontanément hypertendu (SHR) et stroke-prone (SHR-SP) qui présentent tous les deux une prévalence à la thrombose, comparativement à la souche de rat contrôle (Wistar Kyoto).

L'addition de clopidogrel entraîne de façon surprenante et inattendue un effet synergique en terme d'effet antithrombotique dans ce même modèle de thrombose chez le rat SHR et SHR-SP. Cette synergie se traduit sans augmentation de l'activité hémorragique des composés pris indépendamment. Le ratio saignement/activité antithrombotique s'en trouve ainsi fortement amélioré.

EXEMPLE 2

Etude de l'effet synergique de l'association de l'irbesartan et du clopidogrel dans un modèle d'hypertension induite par L-NAME chez le rat : Prévention de la mortalité.

Le L-NAME est un inhibiteur de la NO synthase. Le NO (oxyde nitrique) étant vasodilatateur, si sa production est supprimée, on observe une puissante action vasoconstrictrice de l'angiotensine II ; une hypertension s'instaure rapidement et reste stable environ cinq semaines. Ensuite, une pathologie sévère se déclare et les animaux meurent d'ischémie cérébrale (fibroses, augmentation des molécules d'adhésion,...). Cette étude a été réalisée pour démontrer la synergie de l'interaction de l'irbesartan et du clopidogrel pour prévenir les lésions vasculaires dans ce modèle de dysfonctionnement endothélial.

Des rats mâles Wistar de 150 g sont traités de façon chronique au L-NAME dans l'eau de boisson à des doses de 50 mg/kg/jour. Un groupe de rats ne recevra pas le L-NAME et servira de contrôle.

Le but de l'étude a été de mettre en évidence l'hypothèse que des doses non antihypertensive et antihypertensive d'irbesartan en association avec le clopidogrel

sont capables de prévenir l'endommagement en phase terminale des organes ou en anglais "end stage organ damages" associés à l'administration chronique de L-NAME. Les rats sont répartis entre des traitements à faible dose d'irbesartan (3 mg/kg/jour), clopidogrel (10 mg/kg/jour), une faible dose d'irbesartan et la même dose de clopidogrel (3 et 10 mg/kg/jour, respectivement) et une forte dose d'irbesartan et la même dose de clopidogrel (30 et 10 mg/kg/jour, respectivement) pendant dix semaines.

Dans ce modèle, les résultats obtenus ont montré que le clopidogrel est capable de prévenir le "end stage organ damages" conséquent à l'administration chronique du L-NAME et peut agir de manière synergique avec l'irbesartan pour obtenir ces résultats. Ainsi, plus particulièrement, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant l'irbesartan et le clopidogrel en association avec au moins un excipient pharmaceutique.

L'hydrogénosulfate de clopidogrel est particulièrement préféré dans cette utilisation.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration par voie orale, sublinguale, inhalée, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, les principes actifs de l'association peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les aérosols, les formes d'administration topique, les implants, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intraoculaire et les formes d'administration rectale.

Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on ajoute aux principes actifs de l'association, micronisés ou non, un véhicule pharmaceutique qui peut être composé de diluants comme par exemple le lactose, la cellulose microcristalline, l'amidon et des adjuvants de formulation comme des liants (polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylméthylcellulose, etc...), des agents d'écoulement comme la silice, des lubrifiants comme le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le tribéhénate de glycérol, le stéaryl fumarate de sodium.

Des agents mouillants ou tensioactifs tels que le laurylsulfate de sodium peuvent être ajoutés à la formulation.

Les comprimés peuvent être réalisés par différentes techniques, compression directe, granulation sèche, granulation humide, fusion à chaud.

Les comprimés peuvent être nus, dragéifiés (par du saccharose par exemple) ou enrobés avec divers polymères ou autres matières appropriées.

Les comprimés peuvent avoir une libération flash, retardée ou prolongée en réalisant des matrices polymériques ou en utilisant des polymères spécifiques au niveau du pelliculage.

On obtient une préparation en gélule par mélange des principes actifs avec des véhicules pharmaceutiques secs (simple mélange ou granulation sèche, granulation humide, fusion à chaud), liquides ou semi-solides.

Les gélules peuvent être molles ou dures, pelliculées ou non, de manière à avoir une activité flash, prolongée ou retardée (par exemple pour une forme entérique).

Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir peut contenir les principes actifs conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir les principes actifs en mélange avec des agents de dispersion, des agents mouillants ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, intranasale ou intraoculaire, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents solubilisants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

Ainsi, pour préparer une solution aqueuse injectable par voie intraveineuse on peut utiliser un cosolvant comme par exemple un alcool tel que l'éthanol ou un glycol tel que le polyéthylèneglycol ou le propylèneglycol, et un tensioactif hydrophile tel que le Tween® 80. Pour préparer une solution huileuse injectable par voie intramusculaire, on peut solubiliser les principes actifs par un triglycéride ou un ester de glycérol.

Pour l'administration locale on peut utiliser des crèmes, des pommades, des gels, des collyres.

Pour l'administration transdermique, on peut utiliser des patches sous forme multilaminée ou à réservoir dans lequel les principes actifs peuvent être en solution alcoolique.

Pour une administration par inhalation on utilise un aérosol contenant par exemple du trioléate de sorbitane ou de l'acide oléique ainsi que du trichlorofluorométhane, du dichlorofluorométhane, du dichlorotétrafluoroéthane ou tout autre gaz propulseur biologiquement compatible ; on peut également utiliser un système contenant les principes actifs seul ou associé à un excipient, sous forme de poudre.

Les principes actifs peuvent être également présentés sous forme de complexe avec une cyclodextrine, par exemple, α , β , γ -cyclodextrine, 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrine, méthyl- β -cyclodextrine.

Les principes actifs peuvent être formulés également sous forme de microcapsules ou microsphères, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Parmi les formes à libération prolongée utiles dans le cas de traitements chroniques, on peut utiliser les implants. Ceux-ci peuvent être préparés sous forme de suspension huileuse ou sous forme de suspension de microsphères dans un milieu isotonique.

Dans chaque unité de dosage, les principes actifs de l'association sont présents dans les quantités adaptées aux doses journalières envisagées. En général chaque unité de dosage est convenablement ajustée selon le dosage et le type d'administration prévu, par exemple comprimés, gélules et similaires, sachets, ampoules, sirops et similaires, gouttes de façon à ce qu'une telle unité de dosage contienne de 0,5 à 500 mg d'antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II, de préférence de 1 à 300 mg, et de 1 à 500 mg d'antiagrégant plaquettaire, de préférence de 1 à 75 mg, ladite unité de dosage devant être administrée une à quatre fois par jour.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation de l'association comprenant un antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II, avec un antiagrégant plaquettaire pour la préparation de médicaments destinés à traiter toutes les pathologies pour lesquelles soit l'agrégation plaquettaire, soit l'angiotensine II sont impliquées.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation de l'association selon l'invention pour la préparation de médicaments destinés à traiter les affections du système cardiovasculaire, du système nerveux central, et de la sphère rénale.

Tout particulièrement, la composition pharmaceutique selon l'invention est utile pour la fabrication d'un médicament pour traiter les affections du système cardiovasculaire, notamment l'insuffisance cardiaque ou l'hypertension, notamment l'hypertension maligne ou résistante, et la thrombose.

Tout particulièrement, les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont utiles pour le traitement d'une pathologie induite par l'hypertension et/ou l'agrégation

plaquettaire incluant l'angor stable ou instable, les troubles du système cardiovasculaire et cérébrovasculaire comme les troubles thromboemboliques associés à l'athérosclérose et au diabète tels l'angine instable, l'attaque cérébrale, la resténose après angioplastie, l'endartérectomie ou pose de prothèses endovasculaires
5 métalliques ou les troubles thromboemboliques associés à la rethrombose après thrombolyse, à l'infarctus, à la démence d'origine ischémique, aux maladies artérielles périphériques, à l'hémodialyse, aux fibrillations auriculaires ou encore lors de l'utilisation de prothèses vasculaires, de pontages aorto-coronariens, d'une insuffisance cardiaque, d'insuffisance veineuse, de glaucome, et lors de rétinopathies
10 diabétiques.

Les compositions selon l'invention sont ainsi utilisées pour la préparation d'un médicament destiné au traitement d'une pathologie induite par l'hypertension et/ou l'agrégation plaquettaire incluant l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance veineuse, le glaucome, les rétinopathies diabétiques, l'angor stable ou instable, les troubles du
15 système cardiovasculaire et cérébrovasculaire comme les troubles thromboemboliques associés à l'athérosclérose et au diabète tels l'angine instable, l'attaque cérébrale, la resténose après angioplastie, l'endartérectomie ou pose de prothèses endovasculaires métalliques ou les troubles thromboemboliques associés à la rethrombose après thrombolyse, à l'infarctus, à la démence d'origine ischémique, aux maladies artérielles
20 périphériques, à l'hémodialyse, aux fibrillations auriculaires ou encore lors de l'utilisation de prothèses vasculaires, de pontages aorto-coronariens, ledit traitement impliquant l'administration chez l'homme de 1 à 300 mg par jour d'irbésartan et de 1 à 75 mg par jour de clopidogrel, les doses étant exprimées en quantité équivalente de clopidogrel et d'irbésartan sous forme libre.

25 Le traitement ci-dessus implique donc l'administration par voie parentérale et/ou orale de 1 à 300 mg d'irbésartan par jour et de 1 à 75 mg de clopidogrel par jour et préférentiellement l'administration par voie parentérale et/ou orale de 65 à 300 mg, de préférence de 200 à 300 mg d'irbésartan par jour et de 5 à 75 mg, de préférence de 50 à 75 mg de clopidogrel par jour.

30 La présente invention concerne donc également un procédé de traitement d'une pathologie induite par l'agrégation plaquettaire comprenant l'administration d'une quantité efficace de clopidogrel et de façon concomitante l'administration d'une quantité efficace d'irbésartan, le clopidogrel et l'irbésartan étant administrés à l'état libre ou sous forme de sel pharmaceutiquement acceptable.

Les compositions de la présente invention peuvent contenir, à côté de l'association selon l'invention, d'autres principes actifs qui peuvent être utiles dans le traitement des troubles ou maladies indiquées ci-dessus.

- 5 Ainsi, selon la présente invention, on peut préparer des compositions pharmaceutiques contenant l'association selon l'invention associée à un autre composé agissant sur le système rénine-angiotensine tel qu'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un inhibiteur de la rénine. On peut également associer l'association selon l'invention, par exemple, avec un vasodilatateur périphérique, un inhibiteur calcique, un bêta-bloquant, un alpha-1-bloquant ou un diurétique. De telles compositions seront utiles en
- 10 particulier dans le traitement de l'hypertension ou de l'insuffisance cardiaque. Ces associations permettront de renforcer les activités thérapeutiques de l'association selon l'invention.

Les exemples suivants illustrent l'invention :

15

EXEMPLE 3 : Comprimé

Irbésartan	50 mg
Clopidogrel , HSO ₄ ⁻	97,5 mg
Lactose	48,5 mg
Amidon de maïs	44 mg
Talc	25 mg
Polyvinylpyrrolidone	9 mg
Silice colloïdale anhydre	0,5 mg
Stéarate de magnésium	3,0 mg
qsp	300 mg

EXEMPLE 4 : Comprimé

Irbésartan	200 mg
Clopidogrel, HSO ₄ ⁻	97,5 mg
Lactose	72,5 mg
Amidon de maïs modifié	48 mg
Talc	25 mg
Silice colloïdale anhydre	0,5 mg
Stéarate de magnésium	4,0 mg
qsp	400 mg

EXEMPLE 5 : Solution injectable par voie intraveineuse

5

Irbésartan	200 mg
Clopidogrel, HSO ₄ ⁻	97,5 mg
Polysorbate 80	500 mg
Alcool benzylique	100 mg
Eau pour préparation injectable Q/S	5 ml

EXEMPLE 6 : Comprimé

Irbésartan	20 mg
Clopidogrel, HSO ₄ ⁻	97,5 mg
Lactose	47,5 mg
Amidon de maïs	40 mg
Talc	25 mg
Hydroxypropylméthylcellulose	9 mg
Silice colloïdale anhydre	0,5 mg
Stéarate de magnésium	3,0 mg
qsp	300 mg

EXEMPLE 7 : Gélule

Irbésartan	75 mg
Clopidogrel, HSO ₄ ⁻	25 mg
Lactose monohydrate	252,35 mg
Amidon de maïs modifié	57,77 mg
Silice colloïdale anhydre	2,13 mg
Stéarate de magnésium	4,25 mg
Talc	8,50 mg
Pour une gélule blanc opaque n°0 remplie à	425 mg

EXEMPLE 8 : Gélule

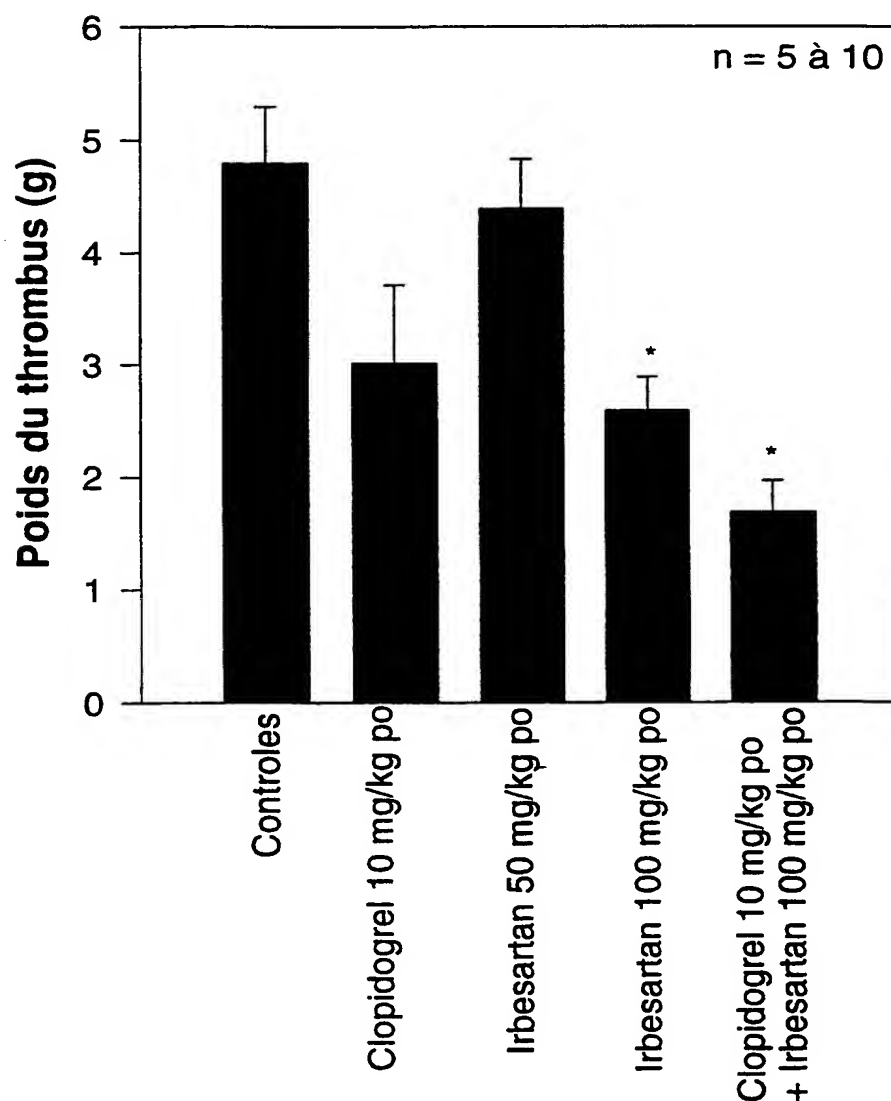
Irbésartan	150 mg
Clopidogrel, HSO ₄ ⁻	50 mg
Lactose monohydrate	113,60 mg
Amidon de maïs modifié	46,52 mg
Silice colloïdale anhydre	2,13 mg
Stéarate de magnésium	4,25 mg
Talc	33,50 mg
Pour une gélule blanc opaque n°0 remplie à	425 mg

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique contenant une association de principes actifs dans lequel les principes actifs sont un antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II et un antiagrégant plaquettaire.
5
2. Composition pharmaceutique contenant une association de principes actifs dans lequel les principes actifs sont l'irbésartan et un antiagrégant plaquettaire, les deux constituants étant présent à l'état libre ou sous forme de sel pharmaceutiquement acceptable.
10
3. Composition pharmaceutique selon la revendication 2 dans laquelle l'antiagrégant plaquettaire est le clopidogrel ou la ticlopidine.
4. Composition pharmaceutique selon la revendication 3 dans laquelle l'antiagrégant plaquettaire est l'hydrogénosulfate de clopidogrel ou le chlorhydrate de ticlopidine.
15
5. Composition pharmaceutique selon la revendication 2 dans laquelle l'antiagrégant plaquettaire est un antagoniste de la glycoprotéine IIb/IIIa.
20
6. Composition pharmaceutique contenant une association de principes actifs selon la revendication 1, 2, 3, 4 ou 5 en association avec au moins un excipient pharmaceutique.
7. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 sous forme administrable par voie orale ou parentérale.
25
8. Composition selon la revendication 3 dans laquelle la dose de clopidogrel est de 75 mg et la dose d'irbésartan est de 300 mg pour une administration journalière.
30
9. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour le traitement d'une pathologie induite par l'hypertension et/ou l'agrégation plaquettaire incluant l'angor stable ou instable, les troubles du système cardiovasculaire et cérébrovasculaire comme les troubles thromboemboliques associés à l'athérosclérose et au diabète tels l'angine instable, l'attaque cérébrale, la resténose après angioplastie, l'endartérectomie ou pose de
35

- 5 prothèses endovasculaires métalliques ou les troubles thromboemboliques associés à la rethrombose après thrombolyse, à l'infarctus, à la démence d'origine ischémique, aux maladies artérielles périphériques, à l'hémodialyse, aux fibrillations auriculaires ou encore lors de l'utilisation de prothèses vasculaires, de pontages aorto-coronariens, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance veineuse, le glaucome, les rétinopathies diabétiques.
10. Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications précédentes pour la préparation d'un médicament destiné au traitement d'une
- 10 pathologie induite par l'hypertension et/ou l'agrégation plaquettaire incluant l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance veineuse, le glaucome, les rétinopathies diabétiques, l'angor stable ou instable, les troubles du système cardiovasculaire et
- 15 cérébrovasculaire comme les troubles thromboemboliques associés à l'athérosclérose et au diabète tels l'angine instable, l'attaque cérébrale, la resténose après angioplastie, l'endartérectomie ou pose de prothèses endovasculaires
- 20 métalliques ou les troubles thromboemboliques associés à la rethrombose après thrombolyse, à l'infarctus, à la démence d'origine ischémique, aux maladies artérielles périphériques, à l'hémodialyse, aux fibrillations auriculaires ou encore lors de l'utilisation de prothèses vasculaires, de pontages aorto coronariens, ledit traitement impliquant l'administration chez l'homme de 1 à 300 mg par jour d'irbésartan et de 1 à 75 mg par jour de clopidogrel, les doses étant exprimées en
- quantité équivalente de clopidogrel et d'irbésartan sous forme libre.
11. Utilisation selon la revendication 10 dans laquelle le traitement implique
- 25 l'administration par voie parentérale et/ou orale de 1 à 300 mg d'irbésartan par jour et de 1 à 75 mg de clopidogrel par jour.
12. Utilisation selon la revendication 10 dans laquelle le traitement implique
- 30 l'administration par voie parentérale et/ou orale de 65 à 300 mg, de préférence de 200 à 300 mg d'irbésartan par jour et de 5 à 75 mg, de préférence de 50 à 75 mg de clopidogrel par jour.

**Effet antithrombotique du clopidogrel,
de l'irbesartan et de leur association
dans un modèle de thrombose veineuse
chez le rat SHR**



* $p < 0.05$ test U de Mann et Withney avec correction de Bonferroni

FIGURE 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/02128

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/415

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>HERBERT J -M: "CLOPIDOGREL AND ANTIPLATELET THERAPY"</p> <p>EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS, GB, ASHLEY PUBLICATIONS LTD., LONDON, vol. 3, no. 5, 1 May 1994 (1994-05-01), pages 449-455, XP000607616</p> <p>ISSN: 1354-3784</p> <p>the whole document</p> <p style="text-align: center;">— — — — — -/-</p>	1-12

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☐ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 February 2000

Date of mailing of the international search report

24/02/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gonzalez Ramon, N

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Patent Application No

PCT/FR 99/02128

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CHATELAIN P ET AL: "Cardiac ischaemia: possibilities for future drug therapy" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY.CHIMICA THERAPEUTICA,FR,EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, vol. 32, no. 9, 1 September 1997 (1997-09-01), pages 687-707, XP004094066 ISSN: 0223-5234 page 704; table 9	1-12
A	HERBERT J -M ET AL: "EFFECT OF SR 47436, A NOVEL ANGIOTENSIN II AT1 RECEPTOR ANTAGONIST,ON HUMAN VASCULAR SMOOTH MUSCLE CELL IN VITRO" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY,NL,AMSTERDAM, vol. 251, no. 2/03, 1 January 1994 (1994-01-01), pages 143-150, XP000674536 ISSN: 0014-2999 abstract	1-12
A	CAZAUBON C ET AL: "PHARMACOLOGICAL CHARACTERIZATION OF SR 47436, A NEW NONPEPTIDE AT1 SUBTYPE ANGIOTENSIN II RECEPTOR ANTAGONIST" JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS,US,AMERICAN SOCIETY FOR PHARMACOLOGY AND, vol. 265, no. 2, 1 May 1993 (1993-05-01), pages 826-834, XP000568137 ISSN: 0022-3565 abstract	1-12
Y	ADAMS K.F. JR. ET AL: "HFSA Guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction - Pharmacological approaches." JOURNAL OF CARDIAC FAILURE, (1999) 5/4 (357-382). , XP002130329 page 370 -page 371	1-12

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der Internationale No

PCT/FR 99/02128

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K31/415

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	<p>HERBERT J -M: "CLOPIDOGREL AND ANTIPLATELET THERAPY" EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS, GB, ASHLEY PUBLICATIONS LTD., LONDON, vol. 3, no. 5, 1 mai 1994 (1994-05-01), pages 449-455, XP000607616 ISSN: 1354-3784 le document en entier</p> <p style="text-align: center;">— -/-</p>	1-12

X Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document antérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

11 février 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

24/02/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2

NL - 2280 HV Rijswijk

Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,

Fax (+31-70) 340-9016

Fonctionnaire autorisé

Gonzalez Ramon, N

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Don. e Internationale No

PCT/FR 99/02128

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	<p>CHATELAIN P ET AL: "Cardiac ischaemia: possibilities for future drug therapy" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY.CHIMICA THERAPEUTICA,FR,EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, vol. 32, no. 9, 1 septembre 1997 (1997-09-01), pages 687-707, XP004094066 ISSN: 0223-5234 page 704; tableau 9</p>	1-12
A	<p>HERBERT J -M ET AL: "EFFECT OF SR 47436, A NOVEL ANGIOTENSIN II AT1 RECEPTOR ANTAGONIST,ON HUMAN VASCULAR SMOOTH MUSCLE CELL IN VITRO" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY,NL,AMSTERDAM, vol. 251, no. 2/03, 1 janvier 1994 (1994-01-01), pages 143-150, XP000674536 ISSN: 0014-2999 abrégé</p>	1-12
A	<p>CAZAUBON C ET AL: "PHARMACOLOGICAL CHARACTERIZATION OF SR 47436, A NEW NONPEPTIDE AT1 SUBTYPE ANGIOTENSIN II RECEPTOR ANTAGONIST" JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS,US,AMERICAN SOCIETY FOR PHARMACOLOGY AND, vol. 265, no. 2, 1 mai 1993 (1993-05-01), pages 826-834, XP000568137 ISSN: 0022-3565 abrégé</p>	1-12
Y	<p>ADAMS K.F. JR. ET AL: "HFSA Guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction - Pharmacological approaches." JOURNAL OF CARDIAC FAILURE, (1999) 5/4 (357-382). , XP002130329 page 370 -page 371</p>	1-12

2000